

# Фармакоэкономический анализ нафтидрофурила у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

Чеберда А.Е.<sup>1</sup>, Белоусов Д.Ю.<sup>1</sup>, Кузнецов М.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

<sup>2</sup> — Кафедра факультетской хирургии, урологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

**Резюме.** Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей — это обширная группа социально-значимых заболеваний, отличающихся упорным хроническим течением, высокой вероятностью инвалидизирующих осложнений, а также возникновением потребности в дорогостоящем хирургическом лечении. Этим заболеваниям свойственна ассоциация с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что делает консервативную терапию особенно актуальной. **Цель.** Провести фармакоэкономический анализ препарата нафтидрофурил в условиях Российской Федерации (РФ) у пациентов в возрасте 66 лет и старше с поражениями периферических сосудов, включая атеросклероз артерий нижних конечностей и клинической картиной, соответствующей стадии II по Фонтену. **Методология.** Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции организации здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты. Горизонт фармакоэкономического анализа принят за 240 недель (4,6 лет). В качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований и мета-анализы, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов. Критериями клинической эффективности было выбрано среднелогарифмическое выражение максимальной дистанции ходьбы. В качестве критерия полезности были рассчитаны показатели добавленных лет жизни с учётом её качества. В разработанной Марковской модели временной горизонт исследования был разбит на циклы продолжительностью в 1 неделю. На основании существующего Стандарта медицинской помощи была произведена оценка затрат системы здравоохранения на диагностику и лечение моделируемых групп, при этом учитывались затраты на ангиопластику. Были проведены анализы эффективности затрат, полезности затрат, «влияния на бюджет», анализ чувствительности и фармакоэкономической целесообразности. **Результат.** Показатели эффективности затрат (CER) на одного больного составили у нафтидрофурила 2 061 руб., у пентоксифиллина 4 764,1 руб. Так как нафтидрофурил не только превосходил пентоксифиллин по клинической эффективности, но и был связан с меньшими затратами, расчёт показателя ICER не потребовался. Анализ фармакоэкономической целесообразности показал, что показатель CER на одного пациента не превышает «порог готовности общества платить» ни у одного из препаратов сравнения, следовательно, оба подлежат лекарственному возмещению. Анализ полезности затрат показал превосходство нафтидрофурила как на качество жизни, так и на показатель полезности затрат (CUR). CUR на одного больного у нафтидрофурила составил 144 992 руб., а у пентоксифиллина — 213 854 руб. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов. Анализ «влияния на бюджет» показал, что бюджетное бремя, связанное с терапевтической стратегией, использующей нафтидрофурил, меньше на 183,9 млн. рублей в год при расчёте на каждые 3 000 пролеченных пентоксифиллином, что позволит дополнительно пролечить 1 321 пациента в год. **Вывод.** Превосходство нафтидрофурила над пентоксифиллином подтверждено в российском фармакоэкономическом исследовании. Нафтидрофурил доминирует по показателям CER, CUR и позволяет снизить бюджетные расходы.

**Ключевые слова:** нафтидрофурил, пентоксифиллин, фармакоэкономика, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, анализ влияния на бюджет

**Pharmacoeconomic analysis of naftidrofuryl in patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries**Cheberda A.E.<sup>1</sup>, Belousov D.U.<sup>1</sup>, Kuznetsov M.R.<sup>2</sup><sup>1</sup> — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Russia, Moscow<sup>2</sup> — Department of Surgery, Urology Medical Faculty of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia, Moscow

**Abstract.** Chronic obliterating diseases of lower limb arteries is a large group of socially significant diseases, characterized by persistent chronic progress, high probability of disabling complications as well as the emergence needs for expensive surgical treatment. This disease characterized by the association with other diseases of the cardiovascular system, making the conservative therapy especially relevant. **Aim.** To perform the pharmacoeconomic analysis (PHe) of the naftidrofuryl in the Russian Federation (RF) in patients aged 66 years and older with peripheral vascular disease, including atherosclerosis of the lower limbs arteries and the clinical picture, corresponding to Stage II of Fontaine. **Methodology.** This PHe is conducted perspective of public health organizations of the RF and considers only direct medical costs. Horizon of PHe adopted for 240 weeks (4.6 years). The source of data on the clinical effectiveness was taken from randomized controlled trials and meta-analyzes, which examined the efficacy, safety and tolerability comparable drugs. For criteria of clinical efficacy has been chosen the mean log expression of the maximum distance walk. As a criterion of utility were calculated the quality adjusted life years (QALY). In developed Markov model, the time horizon was broken down into a cycle of length for 1 week. On the basis of existing government standard of care was the assessment of costs in health care system for diagnosis and treatment in simulated groups, taking into consideration the cost of angioplasty. It was conducted cost-effectiveness (CEA), cost-utility (CUA), budget impact (BIA) and sensitivity analysis (SA), calculated cost-effectiveness threshold. **Result.** CER per patient at naftidrofuryl was 2,061 rubl., at pentoxifylline — 4,764 rubl. Since naftidrofuryl is not only superior to pentoxifylline in clinical effectiveness, but also was associated with a lower cost, the calculation of the ICER not needed. PHe show that CER per patient did not exceed the «willingness-to-pay ratio» none of the drugs, thus both of the drugs is relevant to reimbursement system. CUA demonstrated superiority naftidrofuryl both in terms of the net impact on the QALY, and in terms of utility costs (CUR), CUR of naftidrofuryl per patient totaled 144,992 rubl., pentoxifylline — 213,854 rubl. SA confirmed the stability of these results. Analysis of BIA shows that the fiscal burden associated with naftidrofuryl, is lower by 183,9 million rubl. per year for every 3,000 treated patients on pentoxifylline, which can allow one to treat 1,321 patients more via a naftidrofuryl based therapeutic strategy. **Conclusion.** Excellence naftidrofuryl over pentoxifylline confirmed in this pharmacoeconomic study. Naftidrofuryl dominates in terms of CER, CUR and reduce budget impact.

**Key words:** naftidrofuryl, pentoxifylline, pharmacoeconomics, chronic obliterating diseases, lower limb arteries, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, зам. ген. директора ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: alx@consultant.com; www.HealthEconomics.ru

**Введение**

Хронические облитерирующие заболевания артерий, включая хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) — это обширная группа социально-значимых заболеваний, отличающихся упорным хроническим течением, высокой вероятностью инвалидизирующих осложнений, а также возникновением потребности в дорогостоящем хирургическом лечении — ангиопластикой [18, 19]. Распространённость данных заболеваний в Российской Федерации (РФ) составляет 2-3% населения, при этом, хотя патогенез заболеваний сосудов достаточно многогранен, на долю облитерирующего атеросклероза приходится около 90% от всех случаев облитерирующих поражений артерий [15, 28].

Для данной патологии характерно бессимптомное протекание ранних стадий, постепенное нарастание числа и выраженности симптомов, таких как чувство зябкости стоп, снижение чувствительности, атрофические изменения кожи и мышц, перемежаю-

щаяся хромота, а впоследствии формирование трофических язв и развитие гангрены [28].

Существует четыре стадии поражения периферических артерий (классификация по Фонтену):

- стадия I — болезнь может протекать бессимптомно;
- стадия II — с перемежающейся хромотой, сопровождаемой болями в мышцах;
- стадия III — с болью в покое;
- стадия IV — с некрозом и гангреной.

Перемежающаяся хромота является одним из наиболее значимых симптомов [13, 21, 18], при этом она оказывает большое влияние на качество жизни пациента [8, 11]. Поскольку данный симптом возникает в результате нарушения кровоснабжения мышц конечностей, он патогенетически непосредственно связан с интенсивностью протекания и стадией патологического процесса, что делает данный симптом особенно важным в контексте контроля эффективности проводимой терапии. При оценке данного симптома наиболее часто используются следующие показатели:

- *дистанция безболевого ходьбы* (PFWD, Pain Free Walking Distance) — представляет собой расстояние, которое пациент может пройти до возникновения неприятных ощущений в ходе тредмил-теста) [18, 21];
- *максимальная дистанция ходьбы* (MWD, Maximum Walking Distance) — отражает расстояние, которое пациент может пройти вплоть до возникновения необходимости прекращения движения [2, 8, 21]. MWD является более чувствительным показателем.

Положение таких пациентов дополнительно осложняется ещё и тем, что наличие патологических изменений периферических артерий часто ассоциировано с другими поражениями сосудистого русла, неблагоприятным сердечно-сосудистым и неврологическим статусом [3, 8, 21], а, следовательно — повышенным риском смерти и увеличением вероятности неблагоприятного исхода хирургических вмешательств. Это обстоятельство, как и высокая стоимость ангиопластических вмешательств, обуславливает большую актуальность консервативной терапии поражений периферических сосудов, включая сосуды нижних конечностей.

В отношении частоты хирургических вмешательств при данной патологии, доступная информация крайне ограничена. Так, по данным *Marty-Ane et al.* (Франция), частота хирургических вмешательств у пациентов с ХОЗАНК достигает 22% [6], однако данный показатель был получен сравнительно давно и не отражает в полной мере современные возможности консервативной терапии.

Достоверных данных относительно частоты ангиопластических вмешательств у пациентов с данной группой патологий в РФ нет, однако ориентировочную оценку можно осуществить на основании плановых объёмов оказания высокотехнологичной медицинской помощи. На основании данных объёмов для города Москвы на 2015-2016 гг. [25] с учётом численности населения г. Москвы (данные за 2014 год [27, 33]) и распространённости поражения артерий [15, 28], ориентировочная доля пациентов, получающих ангиопластическое лечение не превышает 1,8%.

В рамках фармакотерапии данной патологии применяется широкий спектр препаратов, включающих сосудорасширяющие средства, ангиопротекторы, дезагреганты, различного рода реологические препараты. Тем не менее, наибольшую эффективность в плане клинического эффекта и влияния на качество жизни показали препараты, расширяющие периферические артерии (ПРПА), накоплен существенный опыт их применения [1, 2, 11, 12, 13, 15, 21].

Среди них в зарубежной практике получил большое распространение нафтидрофурила оксалат — пероральный блокатор серотониновых 5-НТ<sub>2</sub> рецепторов сосудов и тромбоцитов. Препарат хо-

рошо зарекомендовал себя при лечении широкого спектра сосудистых нарушений, от артериосклеротического поражения периферических сосудов и диабетической ангиопатии до синдрома Рейно. Препарат обладает хорошей переносимостью, наиболее значимыми нежелательными явлениями являются тошнота, ощущение дискомфорта в области эпигастрия и сыпь [1]. Нафтидрофурил является препаратом выбора в соответствии с рекомендациями NICE (National Institute of Health and Care Excellence, Великобритания) [7].

В РФ в качестве средства, расширяющего периферические сосуды в контексте терапии поражений периферических артерий чаще всего применяется пентоксифиллин, производное метилксантина. Для данного препарата характерен более сложный профиль переносимости. Нежелательные явления (НЯ) включают тошноту, головные боли, рвоту, а также примерно в 1% случаев нарушения сердечного ритма и загрудинные боли [9], однако в целом имеющиеся рандомизированные контролируемые клинические исследования (РККИ) позволяют говорить о достаточно высокой эффективности и удовлетворительной переносимости данного препарата [2, 9].

В свете высокой важности консервативной терапии ХОЗАНК, значимости периферических вазодилататоров для её проведения, и близости клинического профиля имеющихся препаратов, вопрос о выборе экономически рационального средства, расширяющего периферические сосуды, в контексте здравоохранения РФ представляется высоко актуальным.

### Цель исследования

Целью фармакоэкономического исследования препарата нафтидрофурил является оценка эффективности затрат, полезности затрат и «влияния на бюджет» здравоохранения при его применении в качестве препарата, расширяющего периферические сосуды в рамках схемы терапии поражений периферических сосудов (включая атеросклероз артерий нижних конечностей) в сравнении с другим значимым периферическим вазодилататором — пентоксифиллином, в условиях обязательного медицинского страхования в РФ.

### Задачи исследования

- На основании анализа результатов клинических исследований определить критерии и показатели клинической эффективности.
- Оценить совокупную стоимость препаратов сравнения и «фоновой терапии».
- Определить связанные с применением сравниваемых медицинских технологий прямые медицинские затраты и провести их оценку.

- Оценить эффективность и полезность затрат при использовании различных периферических вазодилататоров в контексте характерной для российской практики схемы лечения заболеваний периферических сосудов.
- Оценить фармакоэкономическую целесообразность применения данных препаратов.
- Выявить влияние на бюджет лечебного учреждения в результате возможного переключения пациентов с одного вида терапии на другой.

### Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования» [23].

Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 гг., посвящённых РККИ и мета-анализам (с уровнем доказательности результатов — I-II и уровнем убедительности доказательств — A-B) применению периферических вазодилататоров. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «atherosclerosis», «peripheral arterial disease», «PAD», «naftidrofuryl», «pentoxifylline», «pharmacoeconomics», «chronic obliterating diseases», «lower limb arteries», «cost-effectiveness analysis», «cost-utility analysis», «budget impact analysis».

**Целевой популяцией** являются вновь диагностированные пациенты старше 66 лет с поражениями периферических сосудов, включая атеросклероз артерий нижних конечностей, предъявляющие жалобы на перемежающуюся хромоту (стадия II по Фонтену).

**Перспектива анализа.** Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции организации здравоохранения РФ в рамках системы обязательного медицинского страхования.

При оценке эффективности затрат рассматриваются прямые медицинские затраты, которые несёт российская система здравоохранения.

В ходе анализа частота ангиопластических вмешательств оценивалась на основании плановых объёмов оказания высокотехнологичной медицинской помощи жителям города Москвы, так как отсутствует информация о непосредственной частоте ангиопластических вмешательств для целевой популяции по всей РФ.

**Целевая аудитория.** Хирурги, ангиологи, врачи общей практики, клинические фармакологи, главные специалисты, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

**Временной горизонт.** В качестве временного горизонта моделирования было решено использовать горизонт в 240 недель (4,6 лет), так как он достаточен для отражения особенностей долгосрочного, хронически протекающего заболевания, а также превышает

период действия одного бюджета здравоохранения.

**Препараты сравнения.** В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратом сравнения был выбран пентоксифиллин, поскольку он является распространённым в российской клинической практике (что нашло отражение в соответствующем Стандарте [30]).

**Источники данных об эффективности.** В настоящем анализе в качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты РККИ, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов, сетевые мета-анализы, посвящённые безопасности и переносимости различных периферических вазодилататоров, а также зарубежный опыт моделирования фармакоэкономических показателей данных препаратов.

**Параметры использования ресурсов здравоохранения:**

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, меры контроля за лечением и подбора терапии.

**Критерии клинической эффективности.** В качестве критерия эффективности было использовано улучшение показателя «максимального расстояния ходьбы» (MWD — Maximum Walking Distance) в среднелогарифмическом выражении, так как он наиболее чувствителен в отношении изменения динамики течения заболеваний периферических сосудов, и может быть отнесён к конечным точкам клинической эффективности ввиду непосредственного отражения изменений показателей здоровья пациента [34].

**Обзор модели.** Для проведения расчётов была создана Марковская модель (рис. 1), представляющая собой электронные таблицы MS Excel (2010 г.) с расчётами включённых в модель параметров. Модель была разработана с учётом зарубежного опыта Марковского моделирования заболеваний периферических сосудов [12], которая адаптирована для наиболее полного отражения особенностей российской клинической практики и эпидемиологической ситуации [30].

Каждая из моделируемых когорт состояла из 1000 пациентов, получавших терапию периферическими вазодилататорами.

В рамках данной модели временной горизонт был разбит на циклы продолжительностью в одну неделю, что является оптимальным с точки зрения отражения реалий клинической практики, регистрации значимых событий (таких как, отмена в связи с развитием НЯ, отсутствием эффекта или по другим причинам) и достаточно практично с точки зрения моделирования.

Модель включает три взаимоисключающих состояния:

1. пациент получает лечение препаратами, расширяющими периферические сосуды;



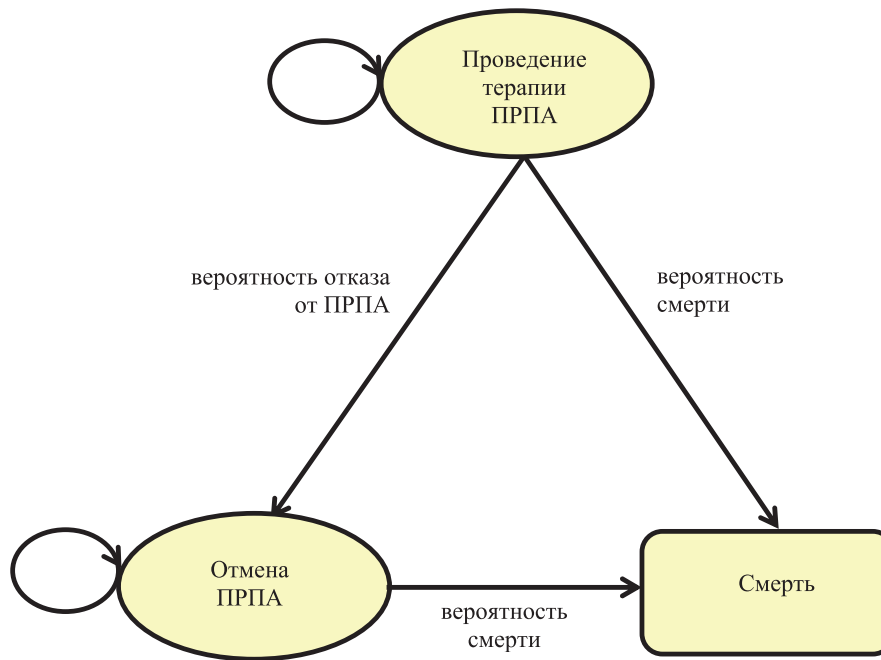


Рис. 1. Обзор Марковской модели

Примечание: ПРПА — препараты, расширяющие периферические артерии.

2. пациент отменил сосудорасширяющие препараты, по любым причинам;

3. смерть от любых причин.

Модель учитывает повышенный относительный риск смертельного исхода среди пациентов с патологией периферических артерий [3] и характерную для российского населения вероятность смерти в данной возрастной когорте [27, 33].

**Ключевые допущения модели**

- При моделировании предполагалось, что цель назначения препаратов — это устранение симптомов и улучшение качества жизни, т.к. нет доказательств того, что данные препараты оказывают существенное влияние на прогрессирование или ремиссию патологического процесса. В случае отмены, в связи с развитием НЯ, либо отсутствием эффективности, предполагалось что показатели, определяющие качество жизни, возвращаются к значениям до начала фармакотерапии, при этом пациенты, отменившие препарат, продолжают получать базовое лечение в соответствии со Стандартом лечения заболеваний периферических сосудов в РФ [30], за исключением отменённого периферического вазодилататора.
- Поскольку ангиопластическое вмешательство является частью Стандарта лечения заболеваний периферических сосудов в РФ [30], данная модель учитывает возможность появления потребности в такого рода вмешательстве.
- В рамках данной модели пациенты, получающие исследуемые препараты, не получают анги-

опластическое лечение, однако, в случае перехода пациента в состояние отмены препаратов, появляется возможность возникновения потребности в хирургическом лечении. В качестве вероятности осуществления ангиопластического вмешательства использовалось значение, рассчитанное по описанной выше методике.

- Пациенты, отменившие препарат, не возобновляют лечение им.
- Пациенты, получившие ангиопластику, ввиду ухудшения без лечения, получают её один раз в жизни.
- Хирургическая смертность и иные риски, связанные с ангиопластикой, а также реоперации, не учитывались; модель предполагает, что все ангиопластические вмешательства всегда успешны, что является упрощением, однако увеличивающим робастность (нечувствительность к малым отклонениям от предположений) результатов в отношении исследуемых препаратов.
- Также модель предполагает, что после выполнения ангиопластики прогрессирование заболевания прекращается.
- Для упрощения расчётов, предполагается, что лечение в полном объёме Стандарта пациенты получают только в течении первого месяца (4-х циклов). По истечении этого срока модель учитывает только поддерживающую терапию, состоящую из исследуемых препаратов, корректировка связанных со временем показателей модели с помощью полуциклов при этом сохраняется [10].

**Стоимость препаратов сравнения и «фоновой» терапии.** При определении стоимости лечения препаратами сравнения и «фоновой» терапии, использовались следующие источники информации:

- при определении стоимости препаратов сравнения использовалась информация аналитической компании IMS Россия [14], однако в качестве источника данных о стоимости препарата нафтидрофурил использовалась ориентировочная розничная цена упаковки (50 мг №30), предоставленная производителем ООО «ЕСКО ФАРМА»;
- при оценке стоимости ряда вспомогательных препаратов, применяемых в рамках лечения по существующему Стандарту, было обнаружено, что данные о цене некоторых из них отсутствуют в Государственном реестре предельных отпускных цен [16]. В таком случае в качестве цены на препарат использовалась стоимость наиболее дешёвого (в пересчёте на 1 мг) генерического препарата, доступного по данным информационной службы [www.artekamos.ru](http://www.artekamos.ru) [17];
- при оценке фармакотерапевтической составляющей «фоновой» терапии в качестве источника данных об используемых препаратах, частоте и дозе их назначения использовался Стандарт лечения заболеваний периферических сосудов в РФ [30].

**Анализ прямых медицинских затрат** (Direct medical Costs / DC). Анализ затрат непосредственно на лечение основного заболевания проводился в соответствии со Стандартом лечения заболеваний периферических сосудов в РФ [30].

При оценке стоимости вмешательств, указанных в данном Стандарте основным источником информации о ценах на физиотерапевтические процедуры, диагностические процедуры, лабораторные анализы и иные вмешательства были взяты тарифы на медицинские услуги, установленные в рамках Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2015 год (МГФОМС) [31].

В ряде случаев стоимость установленного в Стандарте вмешательства не отражена в соответствующих тарифах МГФОМС, что особенно характерно для физиотерапевтических процедур. В таком случае авторами были предприняты усилия по установлению фактической стоимости таких услуг, а именно поиск открытых источников, включающих прайс-листы реабилитационных центров и государственных бюджетных учреждений здравоохранения, оказывающих платные медицинские услуги [22, 24, 26, 29].

**Анализ эффективности затрат** (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Для каждого из исследуемых периферических вазодилататоров был проведён расчёт

показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. В рамках данного анализа эффективность (действие) была выражена в улучшении показателя «максимального расстояния ходьбы (MWD)». Учитывались только прямые медицинские затраты.

Доминирующим считался препарат, обладающий наименьшим показателем CER. Расчёт показателя CER осуществлялся по следующей формуле [32]:

$$CER = DC \div Ef$$

где CER — показатель эффективности затрат;

DC — прямые медицинские затраты;

Ef — эффективность (действие, efficacy), выраженная в достижении улучшения показателя максимального расстояния ходьбы (MWD) в среднегарифмическом выражении.

В случаях, когда применение более эффективного препарата сопряжено с увеличением затрат, целесообразен расчёт показателя ICER (Incremental cost-effectiveness ratio) — инкрементального [добавленного] соотношения затраты/эффективность) отражающего стоимость каждой дополнительной единицы эффективности, связанной с применением более эффективного метода [32].

Временной горизонт анализа CEA равен горизонту моделирования — 240 недель.

**Анализ полезности затрат** (Cost-Utility Analysis / CUA). Показатель полезности затрат (Cost-Utility Ratio / CUR) оценивался с помощью расчёта добавленных лет качественной жизни через индекс QALY (Quality Adjusted Life Years / добавленные года качественной жизни с поправкой на её качество).

Так как прямая оценка влияния терапии на изменение индекса QALY доступна только для препарата цилостазол (относится к той же группе вазодилататоров, что пентоксифиллин и нафтидрофурил), который в данный момент не применяется в РФ [8]. Однако, ввиду наличия корреляций между показателем изменения MWD и QALY, существует методология для установления влияния различных периферических вазодилататоров на качество жизни (при условии, что для них имеются данные в отношении влияния на MWD), которая позволила Squires et. al. получить значения индекса QALY для наиболее распространённых препаратов данной группы [12].

Для каждого из состояний Марковской модели был рассчитан индекс QALY, после чего был проведён учёт времени, проведённого пациентами в каждом из этих состояний, с последующим дисконтированием.

В рамках данного анализа учитывались только прямые медицинские затраты.

Показатель CUR представляет собой сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, выраженного в QALY. Данный показатель рассчитывался по следующей формуле [32]:

$$CUR = DC \div Ut$$

где DC — прямые медицинские затраты;  
Ut — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.

Временной горизонт анализа CEA равен горизонту моделирования — 240 недель.

**Анализ чувствительности.** Устойчивость полученных результатов проверялась путём изменения показателя стоимости исследуемого препарата в модели на +25%, что отражает пессимистичный сценарий динамики цен на рынке (с позиции организации здравоохранения РФ) и позволяет достаточно хорошо оценить робастность полученного результата.

**Анализ фармакоэкономической целесообразности.** Для преодоления формальных ограничений, свойственных CEA-анализу, в модель был также включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (wtP — willingness-to-pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold] за положительное изменение клинических исходов (в данном случае — изменения в параметрах MWD), рассчитанный как размер трёхкратного внутреннего валового продукта на душу населения [32]. В РФ в 2014 г. wtP составлял:  $71\,406\,399 \text{ млн. руб.} \div 143\,666\,931 \text{ человек} = 497\,027 \text{ руб./чел./год} \times 3 = 1\,491\,082 \text{ руб./год}$ .

Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения препаратов, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

**Анализ «влияния на бюджет»** (Budget Impact Analysis / BIA). При оценке BIA расчёт проводился с учётом данных о распространённости поражений периферических артерий в российской популяции [15, 28].

Данные о затратах на лечение одного пациента были экстраполированы на популяцию в 100 тыс. человек с учётом распространённости поражений периферических артерий для каждого из сравниваемых препаратов, после чего был осуществлён расчёт, направленный на установление препарата, связанного с наименьшими затратами бюджетных средств и оценке размера полученной экономии.

Временной горизонт анализа BIA составил один год.

**Дисконтирование.** Дисконтирование стоимости медицинских услуг, лекарственных препаратов и QALY проводилось в соответствии с методологией, принятой Всемирной организацией здравоохранения [4] по ставке в 3,5% в год.

**Прочее.** Все расчёты выполнены в рублёвых ценах на середину 2015 года, производились с помощью математического моделирования в программном обеспечении MS Excel, 2010, доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные показатели выражены в рублях, показателях CER, CUR и экономии затрат бюджета.

## Результаты исследования

### Анализ стоимости препаратов

В качестве цены на пентоксифиллин использовалась средняя стоимость на наиболее распространённое торговое наименование — препарат Трентал® (Sanofi-Aventis), который в 2014 г. занимал 42,3% розничных продаж в РФ пентоксифиллина в упаковках [14]. Наиболее удобная частота приёма Трентала® у формы в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой пролонгированного действия 400 мг №20, которые занимали в 2014 г. на фармрынке РФ 18% розничных продаж пентоксифиллина в упаковках и 12% в стоимостном выражении [14].

В качестве источника данных о стоимости препарата нафтидрофурил (Дузофарм®, ООО «ЕСКО ФАРМА») использовалась ориентировочная розничная цена упаковки (таблетки 50 мг №30), предоставленная производителем.

В качестве источника информации о типичных дозировках препаратов сравнения были использованы рекомендации NICE и материалы зарубежных публикаций [5, 7, 11, 12], так как эти данные отражают наиболее современные подходы к назначению периферических вазодилататоров и соответствуют показателям эффективности и полезности, использованным при построении модели.

Стоимость годового курса терапии сравниваемых препаратов показана в табл. 1.

### Анализ эффективности

Оба препарата сравнения обладают существенной клинической эффективностью и благоприятным профилем переносимости, что подтверждено результатами многочисленных РКИ, при этом число исследований, обнаруживших статистически значимые эффекты нафтидрофурила, несколько выше. Краткий перечень публикаций, посвящённых клиническому применению нафтидрофурила, представлен в табл. 2, аналогичный перечень для пентоксифиллина представлен в табл. 3.

При этом, клиническая эффективность и безопасность данных препаратов подтверждается мета-анализами [5], включая развёрнутый сетевой анализ ПРПА, в рамках фармакоэкономического исследования *Squires et al.* [20] (на основании которого нафтидрофурил был рекомендован NICE [14]).

Таблица 1

Стоимость годового курса терапии препаратов сравнения

МНН	ТН	Форма выпуска	Цена уп., руб.	Стоимость за 1 мг, руб.	ССД мг/сут.	Стоимость в сут., руб.	Стоимость в год, руб.
пентоксифиллин	Трентал®	табл., п/о пролонгированного действия 400 мг №20	474,65	0,079	1 200	94,80	34 602,00
нафтидрофурил	Дузофарм®	таблетки 50 мг №30	360,00	0,244	600	144,00	52 560,00
<b>Превышает стоимость препарата сравнения, руб. (%)</b>							<b>17 958,00 (51,8%)</b>

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; ТН — торговое наименование; ССД — средняя суточная доза.

Таблица 2

Результаты исследований применения нафтидрофурила

Исследование	Выборка	Дизайн исследования	Длительность наблюдения	Результаты
<i>Keifer et al., 2001 [10]</i>	n = 196	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	24 недели	Данное исследование показало существенные улучшения в группе нафтидрофурила по сравнению с плацебо в отношении дистанции безболевого ходьбы в геометрическом выражении (92% улучшения в группе препарата, 17% в группе плацебо, $p < 0.001$ ) а также в отношении максимальной дистанции ходьбы (83% в группе препарата, 14% в группе плацебо, $p < 0.001$ ). В ходе исследования не было выявлено статистически значимой разницы между НЯ, все имевшие место НЯ были легкой степени тяжести.
<i>Trubestein et al., 1984 [21]</i>	n = 104	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	12 недель	Хотя в данном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании обе группы продемонстрировали клинически значимые улучшения показателей дистанции безболевого ходьбы и максимальной дистанции ходьбы, улучшение дистанции безболевого ходьбы было существенно больше в группе нафтидрофурила ( $p < 0.02$ ).
<i>Adhoute et al., 1990 [1]</i>	n = 84	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	24 недели	В данном исследовании были продемонстрировано существенное ( $p < 0.001$ ) превосходство нафтидрофурила над плацебо в отношении максимальной дистанции ходьбы, а также в отношении лодыжечно-плечевого индекса давления ( $p < 0.02$ )
<i>Spengel et al., 2002 [19]</i>	n = 754	Мета-анализ трех двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований.	24 недели	Данное исследование обобщает результаты Европейской Программы Оценки Влияния Нафтидрофурила на качество жизни (Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program). В данном исследовании продемонстрировано статистически значимое превосходство нафтидрофурила над плацебо ( $p < 0.001$ ) в отношении как клинических показателей, так и показателей качества жизни оцененных с помощью опросника CLAU-S.



Таблица 3

Результаты исследований применения пентоксифиллина

Исследование	Выборка	Дизайн исследования	Длительность наблюдения	Результаты
<i>Lindgarde et al., 1989 [12]</i>	n = 150	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	24 недели	Данное исследование показало умеренные улучшения в отношении максимальной и безболевого дистанции ходьбы, однако статистическая значимость результата в отношении максимальной дистанции ходьбы для пентоксифиллина оказалась неудовлетворительной (p=0.094). Авторами было высказано предположение, что это связано с сравнительно благоприятным клиническим профилем больных в исследовании, и что эффект будет более значим у пациентов с более тяжелым течением заболевания.
<i>Porter et al., 1982 [16]</i>	n = 127	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	24 недели	В этом исследовании было продемонстрировано превосходство пентоксифиллина над плацебо как в отношении максимальной дистанции ходьбы (p=0.036) так и в отношении дистанции безболевого ходьбы (p=0.016)
<i>Creager et al., 2008 [3]</i>	n=430	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	26 недель	В данном исследовании было осуществлено сравнение плацебо, иллопроста и пентоксифиллина. Пентоксифиллин превосходил как плацебо, так и все учувствовавшие дозировки иллопроста в отношении максимальной дистанции ходьбы (p = 0.039).
<i>Dawson et al., 2000 [4]</i>	n=698	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	24 недели	В исследовании, осуществившем плацебо-контролируемое прямое сравнение цилостазола и пентоксифиллина было продемонстрировано статистически значимое превосходство над плацебо цилостазола, но не пентоксифиллина (p = 0.82 для пентоксифиллина).

Таблица 4

Результаты оценки качества РКИ нафтидрофурила при помощи опросника *Jadad A.R.*

№	Исследование	Рандомизация	Метод рандомизации	Двойное ослепление	Метод ослепления	Прекращение терапии	Суммарный балл
1	<i>Keifer et al., 2001 [10]</i>	1	1	1	1	1	5
2	<i>Trubestein et al. 1984 [21]</i>	1	0	1	0	1	3
3	<i>Adhoute et al., 1990 [1]</i>	1	0	1	1	1	4
4	<i>Spengel et al., 2002 [19]</i>	1	1	1	1	1	5
<b>СРЕДНИЙ СУММАРНЫЙ БАЛ:</b>							<b>4,25</b>

Таблица 5

Результаты оценки качества РКИ пентоксифиллина при помощи опросника *Jadad A.R.*

№	Исследование	Рандомизация	Метод рандомизации	Двойное ослепление	Метод ослепления	Прекращение терапии	Суммарный балл
1	<i>Lindgarde et al, 1989 [12]</i>	1	0	1	0	0	2
2	<i>Porter et al., 1982 [16]</i>	1	0	1	0	1	3
3	<i>Creager et. al, 2008 [3]</i>	1	1	1	0	1	4
4	<i>Dawson et al, 2000 [4]</i>	1	1	1	1	1	5
<b>СРЕДНИЙ СУММАРНЫЙ БАЛ:</b>							<b>3,5</b>

Стоит также отметить, что для нафтидрофурила характерно более высокое качество доказательной базы. Оценка качества клинических исследований по опроснику *Jadad A.R.* [8] приведена в табл. 4 для нафтидрофурила, табл. 5 для пентоксифиллина.

**Анализ прямых медицинских затрат**

Как было указано выше, расчёт прямых медицинских затрат осуществлялся на основе существующих Стандартов, экспертного мнения, доступной открытой информации о стоимости процедур [22, 24, 26, 29].

Результаты анализа прямых затрат (без учёта стоимости общей фармакотерапии, одинаковой для всех пациентов, проходящих лечение по Стандарту в связи с поражением периферических артерий) на подбор терапии, медицинские процедуры, включая физиотерапевтическое пособие, приведены в табл. 6.

Затраты на общую фармакотерапию, проводимую в рамках Стандарта для всех пациентов в обеих

исследуемых группах и не связанные с назначением периферических вазодилататоров, либо непосредственным ангиопластическим пособием, приведены в табл. 7.

Поскольку российский Стандарт лечения уделяет большое внимание ангиопластическим вмешательствам в отношении патологий периферических артерий, была осуществлена оценка затрат на данное лечение, с учётом стоимости препаратов, используемых в ходе предоставления данного пособия (в том объёме, который задан в рамках Стандарта [30]). Расходы на ангиопластические операции представлены в табл. 8.

Расходы на фармакологическое пособие в рамках ангиопластического лечения в соответствии со Стандартом представлены в табл. 9.

В табл. 10 приведены затраты на иные материалы, задействованные в рамках ангиопластических вмешательств в соответствии со Стандартом.

Таблица 6

**Прямые медицинские затраты на подбор терапии, медицинские процедуры включая физиотерапевтическое пособие для пациентов с поражениями периферических артерий**

Лечение общее	Частота предоставления	Среднее количество	Стоимость ед., руб.	Стоимость общая, руб.
Сбор анамнеза и жалоб при сосудистой патологии	1,0	27	192,6	5 199,1
Визуальное исследование при сосудистой патологии	1,0	27	192,6	5 199,1
Пальпация при сосудистой патологии	1,0	27	77,7	2 099,0
Аускультация при сосудистой патологии	1,0	24	77,7	1 865,8
Измерение частоты дыхания	1,0	24	77,7	1 865,8
Измерение частоты сердцебиения	1,0	24	7,7	184,8
Исследование пульса	1,0	24	7,7	184,8
Измерение артериального давления на периферических артериях	1,0	24	77,7	1 865,8
Назначение лекарственной терапии при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	1,0	24	100,0	2 400,0
Назначение диетической терапии при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	1,0	24	100,0	2 400,0
Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	1,0	24	81,7	1 960,1
Измерение роста	1,0	1	7,7	7,7
Измерение массы тела	1,0	1	7,7	7,7
Термометрия общая	1,0	48	7,7	369,6
Исследование осадка мочи	1,0	7	51,2	358,1
Определение белка в моче	1,0	7	31,4	219,7
Определение концентрации водородных ионов (рН мочи)	1,0	7	17,4	121,6
Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	1,0	7	31,4	219,7
Микроскопическое исследование осадка мочи	1,0	7	51,2	358,1
Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1,0	4	71,1	284,4
Катетеризация подключичной и других центральных вен	1,0	2	71,1	142,2
Внутривенное введение лекарственных средств	1,0	24	96,2	2 308,8

Таблица 6 (продолжение)

Лечение общее	Частота предоставления	Среднее количество	Стоимость ед., руб.	Стоимость общая, руб.
Подкожное введение лекарственных средств и растворов	1,0	24	36,6	877,9
Внутримышечное введение лекарственных средств	1,0	36	36,6	1 316,9
Пособие при парентеральном введении лекарственных средств	1,0	20	36,6	731,6
Эластическая компрессия нижних конечностей	1,0	20	254,5	5 090,8
Рентгенография лёгких	1,0	2	91,7	183,3
Взятие крови из периферической вены	1,0	3	50,6	151,7
Взятие крови из пальца	1,0	3	24,0	72,1
Исследование уровня лейкоцитов в крови	1,0	3	48,6	145,7
Соотношение лейкоцитов в крови (подсчёт формулы крови)	1,0	3	26,4	79,3
Исследование оседания эритроцитов	1,0	3	17,1	51,2
Исследование уровня эритроцитов в крови	1,0	3	65,8	197,5
Исследование уровня тромбоцитов в крови	1,0	3	121,9	365,7
Исследование уровня ретикулоцитов в крови	0,5	3	166,4	249,5
Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	1,0	3	260,0	780,0
Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1,0	3	260,0	780,0
Исследование уровня креатинкиназы в крови	1,0	3	370,0	1 110,0
Исследование уровня фибриногена в крови	1,0	3	36,8	110,5
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	1,0	3	37,3	111,9
Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме	1,0	3	127,7	383,0
Исследование уровня триглицеридов в крови	1,0	3	270,0	810,0
Исследование уровня холестерина в крови	1,0	3	270,0	810,0
Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1,0	3	193,3	579,9
Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1,0	3	370,0	1 110,0
Исследование уровня натрия в крови	1,0	3	185,0	555,0
Исследование уровня калия в крови	1,0	3	185,0	555,0
Пережегающая пневмокомпрессия	0,1	10	700,0	700,0
Электрофорез при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	0,2	10	38,1	76,2
Чрезкожная электромиостимуляция при заболеваниях периферической нервной системы	0,2	10	800,0	1 600,0
Электрофорез лекарственных средств при нарушении микроциркуляции	0,2	10	38,1	76,2
Оксигеновоздействие	0,2	10	540,0	1 080,0
Приём (осмотр, консультация) врача-анестезиолога	1,0	1	85,8	85,8
Эзофагогастрооденоскопия	0,7	1	497,6	348,3
Миостимуляция периферических мышц	0,5	10	800,0	4 000,0
Лечебная физкультура при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	1,0	10	51,9	519,0
Лечебная физкультура при заболеваниях периферических кровеносных сосудов	1,0	10	51,9	519,0
<b>ИТОГО:</b>				<b>55 834,8</b>

Прямые медицинские затраты на подбор терапии, медицинские процедуры включая физиотерапевтическое пособие для пациентов с поражениями периферических артерий

Фармакотерапия общая	Частота предоставления	ССД	СКД	Стоимость ст. ед., руб.	Стоимость дня лечения, руб.
<b>Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства</b>					
Метамизол натрия	0,33	1000	3000	0,001	0,10
Кетопрофен	0,33	30	150	0,068	0,34
Диклофенак	0,33	75	225	0,033	0,24
Ацетилсалициловая к-та	1	150	3000	0,004	0,45
<b>Средства для лечения алкоголизма и наркомании</b>					
Налоксон	1	40	40	350	466,67
<b>Антипсихотические средства</b>					
Дроперидол	0,5	5	25	0,872	0,73
Галоперидол	0,5	5	10	0,079	0,03
<b>Анксиолитики</b>					
Диазепам	0,5	10	20	0,580	0,39
Мидазолам	0,5	15	30	2,000	2,00
<b>Гиполипидемические препараты</b>					
Симвастатин	0,5	20	400	0,134	1,79
Ловастатин	0,5	40	800	0,308	8,22
Аторвастатин	0,2	10	200	0,196	1,31
<b>Антиангинальные средства</b>					
Нитроглицерин	0,9	5	100	0,650	2,17
Изосорбида мононитрат	0,05	50	1000	0,109	3,64
Изосорбида динитрат	0,05	100	2000	0,059	3,91
<b>Гипотензивные средства</b>					
Нифедипин	0,3	40	800	0,130	3,47
Амлодипин	0,4	5	100	0,262	0,87
Верапамил	0,3	80	1600	0,008	0,40
Пропранолол	0,05	120	2400	0,130	10,40
Небиволол	0,05	5	100	0,130	0,43
Фозиноприл	0,1	10	200	0,130	0,87
<b>Противоаритмические средства</b>					
Атенолол	0,2	100	2000	0,019	1,27
Метопролол	0,4	150	3000	0,010	1,00
Бисопролол	0,4	8	150	0,652	3,26
Карведилол	0,1	25	500	0,104	1,73
Соталол	0,5	320	6400	0,034	7,33
Амиодарон	0,5	400	8000	0,009	2,44
<b>Средства для лечения сердечной недостаточности</b>					
Каптоприл	0,2	100	2000	0,022	1,47
Периндоприл	0,2	4	80	1,074	2,86
Лизиноприл	0,1	10	200	0,022	0,15
Рамиприл	0,05	5	100	0,022	0,07
Эналаприл	0,2	20	400	0,025	0,33
Эналаприл + Гидрохлоротиазид	0,2	50	400	1,000	13,33



Таблица 7 (продолжение)

Фармакотерапия общая	Частота предоставления	ССД	СКД	Стоимость ст. ед., руб.	Стоимость дня лечения, руб.
<b>Антибактериальные средства</b>					
Азитромицин	0,3	500	1500	0,107	5,37
Цефотаксим	0,3	4	16	0,082	0,04
Амоксициллин + клавулановая кислота	0,3	250	2500	0,061	5,12
Цефтазидим	0,3	1000	8000	0,053	14,13
<b>Средства, влияющие на систему свёртывания крови</b>					
Клопидогрел	1	150	1500	0,240	11,98
Алпростадил	0,5	20	400	2,283	30,44
Гепарин натрий	1	5000	5000	0,017	2,87
Варфарин	0,1	8	90	0,330	0,99
Эноксапарин натрия	0,5	160	800	0,003	0,07
Надропарин кальция	0,5	0,6	6	0,003	0,001
<b>ИТОГО:</b>					<b>614,6</b>

Примечания: ССД — средняя суточная доза; СКД — средняя курсовая доза.

Таблица 8

Прямые медицинские затраты на ангиопластическое вмешательство

Хирургическое лечение	Частота предоставления	Среднее количество	Стоимость ед., руб.	Сумма, руб.
Реинфузия крови	1	1	1 866,77	1 866,77
Гемотрансфузия	0,5	1	1 065,04	532,52
Микрохирургическая шунтирующая операция выше щели коленного сустава	0,1	1	7 943,81	794,38
Микрохирургическая шунтирующая операция ниже щели коленного сустава	0,1	1	7 943,81	794,38
Микрохирургическая шунтирующая операция с артериями стопы	0,05	1	35 000,00	1 750,00
Микроанастомозирование с использованием ауто трансплантации свободного лоскута	0,05	1	117 500,00	5 875,00
Резекция сосуда с реанастомозом	0,1	1	120 000,00	12 000,00
Резекция сосуда с замещением	0,05	1	120 000,00	6 000,00
Артериальная обходная пересадка (венозная) (скрытая)	0,95	1,5	30 000,00	42 750,00
Протезная обходная пересадка	0,05	1	40 000,00	2 000,00
Тромбэндартерэктомия	0,05	1	4 442,74	222,14
Проба на совместимость перед переливанием крови	0,5	1	120,00	60,00
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1	1	4 279,71	4 279,71
Суточное наблюдение реанимационного больного	1	1	11 778,20	11 778,20
Уход за кожей тяжелообольного пациента	0,2	10	418,37	836,74
Взятие крови из центральной вены	1	3	50,58	151,74
Уход за промежностью и наружными половыми органами тяжелообольных	0,3	3	418,37	376,53
Бритье кожи предоперационного или поврежденного участка	1	1	418,37	418,37
Уход за сосудистым катетером	1	24	50,58	1 213,92
Ежедневное госпитальное обслуживание тяжелого больного	0,3	24	845,28	6 086,02
<b>ИТОГО:</b>				<b>96 786,42</b>

Таблица 9

Фармакологическое пособие в рамках хирургического лечения

Препарат	Частота предоставления	ССД	СКД	Стоимость ст. ед., руб.	Стоимость итог, руб.
<b>Средства для наркоза (хирургия)</b>					
Динитроген оксид	0,9	25	25	2,00	50,00
Галотан	0,9	50	50	9,40	470,00
Кетамин	1	400	400	0,35	140,00
Тиопентал натрия	0,5	500	500	1,83	914,50
Гексобарбитал	0,5	500	500	1,83	914,50
Пропофол	0,8	800	800	0,47	376,00
<b>Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия</b>					
Растворы электролитные моно- и поликомпонентные	1	500	4000	1,30	5 200,00
Натрия хлорид	1	500	4000	0,05	192,00
<b>Спазмолитические средства</b>					
Атропин	1	1	1	0,13	0,13
<b>Растворы и плазмозаменители</b>					
Декстроза	1	400	3000	1,10	3 300,00
<b>Миорелаксанты</b>					
Атракурия бесилат	0,3	100	100	1,00	100,00
Суксаметония бромид, хлорид и йодид	0,9	200	200	1,00	200,00
Пипекурония бромид	0,7	8	8	2,10	16,80
<b>Наркотические анальгетики</b>					
Тримеперидин	0,45	40	160	0,19	29,60
Морфин	0,05	20	20	0,19	3,70
Трамадол	0,5	50	200	0,19	37,00
Фентанил	1	0,5	0,5	0,19	0,09
<b>ИТОГО:</b>					<b>11 944,32</b>

Примечания: ССД — средняя суточная доза; СКД — средняя курсовая доза.

Таблица 10

Иные затраты в рамках ангиопластического вмешательства

Наименование	ЧП	СКД	Стоимость, руб.	Стоимость итоговая, руб.
Плазма свежезамороженная из дозы крови	0,5	2	1 700,00	3 400,00
Эритроцитарная масса	0,5	2	2 500,00	5 000,00
Сосудистый протез синтетический	0,1	1	228 230,00	228 230,00
<b>ИТОГО:</b>				<b>236 630,00</b>

Примечания: ЧП — частота предоставления; СКД — средняя курсовая доза.

Таблица 11

Результаты анализа прямых медицинских затрат

Прямые медицинские затраты	нафтидрофурил	пентоксифиллин
Затраты на популяцию за период в 240 недель, руб.	642 340 619	925 312 464
Затраты на 1 больного за период в 240 недель, руб.	642 340	925 312
Затраты на 1 больного в день, руб.	382,34	549,20

### Прямые медицинские затраты

На основании полученной Марковской модели был произведён расчёт прямых медицинских затрат (табл. 11) для каждой моделируемой группы с учётом доли пациентов, оказавшихся в каждом из состояний на момент остановки модели (240 недель). Полученные таким образом общие прямые медицинские затраты для каждой моделируемой группы были использованы для расчёта показателей CER, CUR (табл. 12 и 13) и анализа «влияния на бюджет» (табл. 15).

### Анализ эффективности затрат

На основании полученной Марковской модели был произведён расчёт конечных точек MWD для каждой

из моделируемых групп с учётом доли пациентов, оказавшихся в каждом из состояний на момент остановки модели. Полученные таким образом показатели эффективности для каждой моделируемой группы использовались для расчёта показателей CER (табл. 12).

Как видно из полученных результатов (табл. 12), нафтидрофурил обладает наименьшим показателем CER и, следовательно, доминирует над пентоксифиллином, при этом затраты на терапевтическую стратегию, включающую нафтидрофурил меньше, чем на стратегию, включающую пентоксифиллин.

Поскольку терапия нафтидрофурилом оказалась сопряжена с большей эффективностью и снижением затрат, расчёт показателя ICER не потребовался.

Таблица 12

### Результаты анализа эффективности затрат

Показатели	нафтидрофурил	пентоксифиллин
Затраты на популяцию за период в 240 недель, руб.	642 340 619	925 312 464
Эффективность за период в 240 недель на популяцию (суммарное средне-логарифмическое изменение MWD на момент остановки модели)	311,60	194,23
CER на популяцию, руб.	2 061 420	4 764 106
CER на 1 больного, руб.	2 061,42	4 764,1
	<b>доминирует</b>	

Таблица 13

### Результаты анализа полезности затрат

Показатели	нафтидрофурил	пентоксифиллин
Затраты на популяцию за период в 240 недель, руб.	642 340 619	925 312 464
Средний индекс QALY за период в 240 недель	4,430	4,327
CUR на популяцию, руб.	144 992 434	213 854 968
CUR на 1 пациента, руб.	144 992	213 854
	<b>доминирует</b>	

Таблица 14

### Фармакоэкономическая целесообразность лечения

Показатели	нафтидрофурил	пентоксифиллин
wtP, руб./год	1 491 082	
CER на 1 пациента в год, руб.	2 061,42	4 764,1
Коэффициент wtP/CER	723	312
	<b>доминирует</b>	

Примечания: wtP — значение порога «готовности общества платить»; CER — показатель эффективности затрат.

Таблица 15

### Анализ «влияния на бюджет»

Прямые медицинские затраты	нафтидрофурил	пентоксифиллин
на 1 больного в день, руб.	381,3	549,20
экстраполируя на 3000 больных ХОЗАНК за период в 1 год, руб.	417 523 500	601 500 000
<b>Экономия бюджета при применении нафтидрофурила</b>		
на 1 больного в год, руб.	61 310	
<b>Итого, экстраполируя на 3 000 больных ХОЗАНК за период в 1 год, руб.</b>	<b>183 930 000</b>	

### Анализ полезности затрат

На основании данных моделирования по методологии, описанной выше, был получен индекс дисконтированного кумулятивного QALY для каждой из моделируемых групп, который использовался для осуществления анализа полезности затрат (табл. 13).

Как видно из табл. 13, препараты демонстрируют схожую полезность, однако нафтидрофурил всё же доминирует как в плане чистой полезности с точки зрения индекса QALY, так и с точки зрения показателя CUR.

### Оценка фармакоэкономической целесообразности

Из табл. 14 видно, что оба сравниваемых препарата являются экономически приемлемыми в рамках системы лекарственного возмещения в РФ — нафтидрофурил в 715 раз меньше порога «готовности общества платить», пентоксифиллин в 312 раз. Тем не менее, расчёт коэффициента wtP/CER указывает на доминантное положение нафтидрофурила.

### Анализ «влияния на бюджет»

На основании полученных в ходе моделирования данных о прямых медицинских затратах (табл. 11) при применении исследуемых терапевтических стратегий был произведён расчёт бюджетного бремени на одного пациента в день, который затем был экстраполирован на популяцию численностью 100 тыс. человек с учётом вероятной распространённости поражений периферических артерий в РФ  $\cong 3\%$  населения [15, 28], что составляет 3 000 больных в рамках параметров данного анализа «влияния на бюджет» (табл. 15).

Результаты, представленные в табл. 15, указывают на то, что использование нафтидрофурила вместо пентоксифиллина сопряжено с существенной бюджетной экономией равной 183,9 млн. рублей в год на каждые 3 000 пролеченных больных с ХОЗАНК (рис. 2).

Данная экономия средств бюджета позволяет дополнительно оказать терапевтическую помощь 1 321 пациенту с ХОЗАНК в год.

### Анализ чувствительности

Для подтверждения устойчивости полученного результата к изменениям параметров рыночной среды был осуществлён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена нафтидрофурила поднималась с шагом в +5% до достижения +25%, что является неблагоприятным допущением для исследуемого препарата (табл. 16).

Как видно из табл. 12, доминирование нафтидрофурила как в отношении показателя CER, так и в отношении показателя CUR сохраняется даже при крайнем увеличении цены, что свидетельствует об устойчивости полученных результатов.

### Обсуждение

Несмотря на существенные отличия рыночной ситуации, регуляторной среды и сложившейся клинической практики, фармакоэкономические показатели нафтидрофурила в условиях российского здравоохранения близки к таковым в других странах, где проводились исследования фармакоэкономики этого препарата [12].

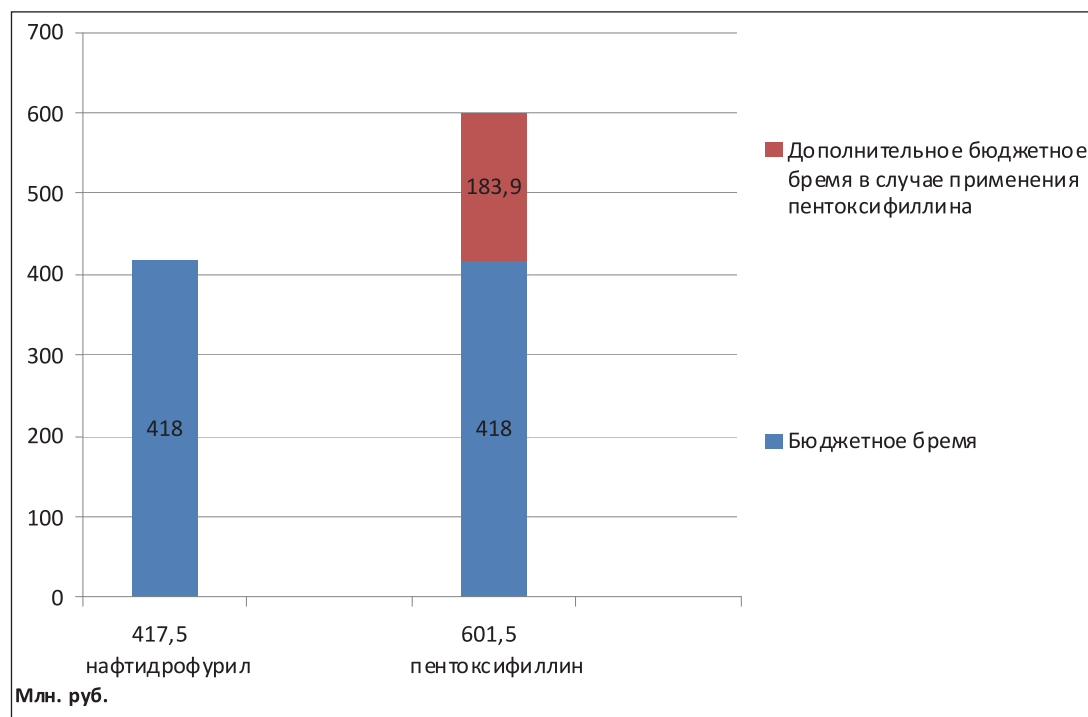


Рис. 2. Бюджетное бремя в год на каждые 3 000 пролеченных больных с ХОЗАНК



Анализ чувствительности (популяция = 1000 больных)

нафтидрофурил						
Показатели	Базовый сценарий	+5%	+10%	+15%	+20%	+25%
Цена, руб./упаковка	360	384,3	402,6	420,9	439,2	450
CER на 1 больного, руб.	2 061	2 082	2 103	2 125	2 146	2 167
CUR на 1 больного, руб.	144 992	146 485	147 978	149 471	151 561	152 457
пентоксифиллин						
CER на 1 больного, руб.	4 764					
CUR на 1 больного, руб.	213 854					

Нафтидрофурил сохраняет своё доминирующее положение в контексте анализов эффективности затрат, полезности затрат и «влияния на бюджет». Следует особо отметить, что проведённое моделирование указывает на возникновение экономии бюджетных средств в случае применения терапевтической стратегии, включающей нафтидрофурил.

Следует также отметить, что с позиции существующего в России порядка формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и формирования минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [33], нафтидрофурил представляется достаточно привлекательным кандидатом для включения в релевантные перечни. Это связано, прежде всего, с достаточно высоким качеством доказательной базы (наличие доказательств, соответствующих уровню доказательности результатов I и уровню убедительности доказательств A) подтверждающей его эффективность и безопасность (для препарата характерно небольшое число НЯ лёгкой степени тяжести, тяжёлые НЯ нехарактерны), и наличие доказательств фармакоэкономической эффективности как в зарубежной практике, так и в условиях РФ.

Хотя оба исследуемых препарата являются релевантными в плане фармакоэкономической целесообразности, нафтидрофурил продемонстрировал лучший показатель и является особенно привлекательным в контексте системы лекарственного возмещения в РФ.

### Основные выводы

Результаты настоящего фармакоэкономического анализа применения нафтидрофурила как компонента терапевтической стратегии при лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей показывают, что:

- нафтидрофурил имеет большее влияние на качество жизни, клиническую эффективность и доминирует в рамках анализа эффективности и полезности затрат;

- применение нафтидрофурила сопряжено с существенным уменьшением бюджетного бремени — при переключении с пентоксифиллина экономия затрат составляет 183,9 млн. рублей в год на 3 000 пролеченных больных с ХОЗАНК;
- вышеприведённая экономия бюджетных средств может позволить дополнительно оказать помощь 1 321 пациенту с ХОЗАНК в год на каждые 3 000 пролеченных больных;
- оба сравниваемых препарата могут быть использованы в рамках системы лекарственного возмещения в системе ОМС в РФ.

Препарат нафтидрофурил может быть рекомендован для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения и перечень обеспечения необходимыми лекарственными средствами.

### Ограничения исследования

Представленное сравнительное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений.

При моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе настоящей публикации.

В качестве источников данных о клинической эффективности и переносимости использовались мета-анализы и РККИ, не направленные на прямое сравнение терапии нафтидрофурилом и пентоксифиллином, а также отражающие клиническую практику, существенно отличающуюся от сложившейся в РФ.

При оценке качества жизни авторы опирались на индекс QALY, полученный при корреляции с показателем MWD, ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований.

### Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «ЕСКО ФАРМА», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

## Литература

1. *Adhoute G, Andreassian B, Boccalon H, Cloarec M, Di Maria G, Lefebvre O, et al.* Treatment of stage II chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl: results after 6 months of a controlled, multicenter study. // *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:S75—80.
2. *Barradell L.B., Brogden R.N.* Oral naftidrofuryl: a review of its pharmacology and therapeutic use in the management of peripheral occlusive arterial disease. // *Drug Aging*, 1996. Apr; 8(4): 299—322.
3. *Creager MA, Pande RL, Hiatt WR.* A randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication. // *Vasc Med* 2008;13:5—13.
4. *Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW, Martin JD, Bortey EB, et al.* A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. // *Am J Med* 2000;109:523—30.
5. *de Backer-Tine LM, Vander SR, Leheret P, Van Bortel L.* Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database // Syst Rev* 2008;2:CD001368.
6. *De Sanctis M.T., Cesarone M.R., Belcaro G., Nicolaidis A.N., Griffin M., Incandela L., et al.* Treatment of long-distance intermittent claudication with pentoxifylline: a 12-month, randomized trial. // *Angiology* 2002;53:S13—17.
7. *Heald C.L., Fowkes F.G.R., Murray G.D., Price J.F.* Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. // *Atherosclerosis* 2006;189:61—9.
8. *Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D.J.M., Gavaghan D.J., McQuay H.J.* (1996). «Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?». // *Controlled Clinical Trials* 17 (1): 1—12. doi:10.1016/0197-2456(95)00134-4. PMID 8721797.
9. *Jos C. M. Mossink, M.Sc., M.I.M.* Understanding and Performing Economic Assessments at the Company Level. Geneva. WHO — 2002.
10. *Kieffer E, Bahnni A, Mouren X, Gamand S.* A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). // *Int Angiology* 2001;20:58—65.
11. *Leheret P, Comte S, Gamand S, Brown T.M.* Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23:S48.
12. *Lindgarde F, Jelnes R, Bjorkman H, Adielsson G, Kjellstrom T, Palmquist I, et al.* Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group. // *Circulation* 1989;80:1549—56.
13. *Marty-Ane C., Alauzen M., Mary H.* L'expectative medicale dans les lesions obstructives isolees de l'artere femorale superficielle. In: Branchereau A., Jausseran J.M., (eds), *Traitement des lesions obstructives de l'artere femorale superficielle.* Marseille. // *CVN*, 1992, 13-17.
14. NICE technology appraisal guidance 223: Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA223>.
15. *O'Donnell M.E., Badger S.A., Sharif M.A., Young I.S., Lee B., Soong C.V.* The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. // *J Vasc Surg* 2009;49:1226—34.
16. *Porter JM, Bauer GM.* Pharmacologic treatment of intermittent claudication. // *Surgery* 1982;92:966—71.
17. *Rossi S, ed.* Australian Medicines Handbook. 2013 edition. Adelaide: The Australian Medicines Handbook Unit Trust.
18. *Schwartz R.* Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods 2008. The MIT Press.
19. *Spengel F, Clement D., Boccalon H, Liard F, Brown T., Leheret P.* Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. // *Int Angiol* 2002;21:20—7.
20. *Squires H., Simpson E., Meng Y, et al.* A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. // *Health Technol Assess* 2011; 15: 1-210.
21. *Trubestein G, Bohme H, Heidrich H.* Naftidrofuryl in chronic arterial disease. Results of a controlled multicenter study. // *Angiology* 1984;35:701—8.
22. *Vijayakumar A., Tiwari R., Kumar Prabhuswamy V.* Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease) — Current Practices. // *Int J Infl am* 2013:156905. Epub 2013 Sep 11.
23. Аналитическая информация, IMS Россия, январь 2014 г. — сентябрь 2015 г. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.ims.ru/>. (дата обращения: 03.10.2015).
24. *Богданец Л.И., Кошкин В.М., Кириенко А.И.* Роль пентоксифиллина в лечении и профилактике трофических язв сосудистого генеза. // «Трудный пациент». — 2006. — № 1.
25. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.
26. Информационный сервис «aptekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://aptekamos.ru/> (дата обращения: 02.10.2015).
27. *Кириенко А.И., Кошкин В.М., Богачев В.Ю.* Амбулаторная ангиология // М.: «Литтерра». — 2007.
28. *Кошкин В.М., Кузнецов М.Р., Наставищева О.Д., Сергеева Н.А.* Консервативная терапия у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Современные представления. // «Медицинский совет» — 2015. — № 8.
29. Национальные счета, 2014–2015 гг. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
30. *Оболенский В.Н.* Диагностика и лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. // «Фарматека: медицинский журнал» — 2010. — № 18/19. — С. 55-61.
31. Он-лайн прайс-листы медицинских услуг СПб ГБУЗ «Городская больница №40» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gb40.ru>.
32. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104). (дата обращения: 21.09.2015).
33. Постановление Правительства Российской Федерации №871 от 28 августа 2014 года «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»
34. Прейскурант СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» [Электронный ресурс]. URL: <http://gvv-spb.ru/>.
35. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 12 августа 2015 г. N 673 О внесении изменений в приказ департамента здравоохранения Города Москвы от 18 мая 2015 г. №383.
36. Раздел Цены Интернет-ресурса ФГБУ «ЛРЦ» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cvmr.ru/>.
37. Рождаемость, смертность и естественный прирост населения по субъектам российской федерации [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
38. *Савельев В.С., Кошкин В.М.* Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина, 1997.
39. СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.elizahosp.ru>.
40. Стандарт медицинской помощи больным с атеросклерозом, другими болезнями периферических сосудов, эмболиями и тромбозами артерий, другими поражениями артерий и артериол, поражением артерий, артериол и капилляров при болезнях классифицированных в других рубриках (Утверждено приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 мая 2006 г № 401).
41. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2015 от 25 декабря 2014 с приложениями [Электронный ресурс] URL: <http://www.mgfoms.ru>. (дата обращения: 15.09.2015).
42. *Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.* Методологические основы фармакоэкономического анализа. М. 2011.
43. Центр демографических исследований Российской экономической школы [Электронный ресурс]. URL: <http://demogr.nes.ru>.
44. *Ягудина Р.И., Юсупова С.Д., Назаренко П.В.* Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации: Учебное пособие // Москва, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2003 — 64 с.